



TITLE:

Living-donor liver transplantation for pediatric liver disease with moderate or severe porto-pulmonary hypertension accompanied by pulmonary arterial hypertension(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ogawa, Eri

CITATION:

Ogawa, Eri. Living-donor liver transplantation for pediatric liver disease with moderate or severe porto-pulmonary hypertension accompanied by pulmonary arterial hypertension. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-01-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13138>

RIGHT:

Final publication is available at
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s00534-011-0453-y/epdf>
and <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.12415/epdf>

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	小 川 絵 里
論文題目	Living-donor liver transplantation for pediatric liver disease with moderate or severe porto-pulmonary hypertension accompanied by pulmonary arterial hypertension （中等度から重度門脈肺高血圧症を伴う小児肝疾患に対する生体肝移植術）		
（論文内容の要旨）			
<p>背景：肝移植を必要とする患者のなかには進行した肝病変の影響で門脈肺高血圧症を伴う患者が存在する。しかしながら、門脈肺高血圧症に対する脳死肝移植においては移植後早期の右心不全や急性呼吸不全による死亡率が高いため、移植適応外とされてきた。一方、生体肝移植においては門脈肺高血圧症を伴う患者に対するガイドラインは存在しない。長期フォローアップが可能であった症例を後方視的に検討することにより、門脈肺高血圧症を伴った症例に対する肝移植の成績を向上させるための治療戦略を確立することを目的とした。</p> <p>対象と方法(1)：1990 年から 2010 年までに中等度、高度の門脈肺高血圧症を伴う小児肝疾患 6 症例に対して生体肝移植を行った。原疾患は胆道閉鎖症 4 例、Abernethy malformation 2 例（type I b, type II）であった。6 例中 3 例は肝硬変を伴い、3 例は肝硬変を伴わない症例であった。全例、術前より prostaglandin I2（PGI2）による治療を開始し、生体肝移植術前、術中、術後に心臓カテーテル検査を施行して平均肺動脈圧（mPAP）、心拍出量（CO）、肺血管抵抗（PVR）、全末梢血管抵抗（TPR）を測定した。</p> <p>結果(1)：肝硬変患者と肝硬変でない患者では、術前、術中、術後において CO と TPR に有意な差を認めた。肝硬変患者は hyperdynamic state にあるといえる。特に術前の PGI2 治療に対する反応が乏しかった肝硬変患者 2 例は経過不良であり、1 例は移植後 12 日目に右心不全で死亡、1 例は移植後 2 年で肺高血圧が悪化した。他 4 例は、PGI2 を離脱でき、経過良好であった。経過不良 2 例と経過良好 4 例では、術前、術中、術後の mPAP 値に有意な差を認め、mPAP のコントロールが重要と考えられた。</p> <p>対象と方法(2)：2012 年までに新たに経験した症例を追加し、原疾患を胆道閉鎖症に絞って中等度、高度門脈肺高血圧症に対する生体肝移植症例 8 例について、移植後経過不良例と経過良好例に分類し、術前、術中、術後の mPAP 値の推移を比較した。</p> <p>結果(2)：予後不良例は死亡例 1 例、PGI2 再導入例 1 例の 2 例であり、移植時mPAP はそれぞれ 41mmHg、54mmHg であった。予後良好例 6 例はいずれも移植時 mPAP が 35mmHg 以下であり、うち 5 例は PGI2 を離脱、残り 1 例は減量中であった。門脈肺高血圧症を伴う胆道閉鎖症 8 例の肝移植後生存率は、同時期の同年代に対する門脈肺高血圧症を伴わない胆道閉鎖症の肝移植後生存率と比較して有意な差は認めなかった。</p> <p>考察：原疾患や肝硬変の有無にかかわらず、肝移植時 mPAP35mmHg 以下の症例では良好な経過をたどっている。よって、生体肝移植術は移植時期を flexible に決められるというメリットをいかし、近年は、mPAP が 35mmHg を超えた肺高血圧患者に対して PGI2 による治療を開始し、40mmHg 以下となった時点で急速容量負荷試験を行い、右心機能</p>			

<p>を総合的に判断したうえで移植予定をたてている。さらに、最終的には麻酔導入時の mPAP が 35mmHg 以下であることを確認して移植を行い、肝移植後は 3-6 ヶ月毎に心臓カテーテル検査を行いながら慎重に PGI2 を減量することにより良好な結果を得ている。</p> <p>結語：門脈体循環シャントが原因となり発症した門脈肺高血圧症患者は、術前に肺動脈圧が良好にコントロールされていれば、生体肝移植により改善される。</p>			
<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>門脈肺高血圧症合併肝疾患に対する脳死肝移植は移植後早期の右心不全や急性呼吸不全による死亡率が高く、適応外とされてきた。本学位申請者は、中等度から重度門脈肺高血圧症を伴う小児肝疾患に対して生体肝移植の成績向上に向けた治療戦略の確立を目指し検討を行った。</p> <p>中等度、重度の門脈肺高血圧症を伴う小児肝疾患に対して生体肝移植を行った 6 例を後方視的に検討することにより、従来移植禁忌とされてきた本病態に対して肝移植は適応可能であり、さらに肝移植により肺高血圧は治癒しうることが判明した。また、PGI₂（エポプロステノール）投与による mPAP（平均肺動脈圧）のコントロールが予後に最も関与していることを見出した。以上の成果を用いて門脈肺高血圧症合併症例に対して、最終移植時 mPAP 35mmHg 以下を目標とした術前管理アルゴリズムを作成した。</p> <p>次に、アルゴリズムに基づいて術前管理を行い mPAP 35mmHg 以下となった時点で移植に至った新規胆道閉鎖症 4 例を含め検討を行った。アルゴリズムに基づいた胆道閉鎖症 6 例は移植後平均 1.1 年で全例 PGI₂を離脱、生存している。この成績は、肺高血圧を伴わない胆道閉鎖症に対する肝移植症例と比較して同等の生存率であった。</p> <p>以上の研究は、門脈肺高血圧症を伴う肝疾患に対する術前管理アルゴリズム作成による移植適応基準の確立に貢献し、新規治療法の開発と予後改善に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 11 月 20 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
<p>要旨公開可能日： 年 月 日 以降</p>			